

터너 증후군 환자에서 총 경동맥의 혈관 내막 두께 측정을 통한 잠재성 동맥경화의 관계분석

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 내과학교실*
정경아 · 박기현 · 김정연 · 송계영 · 안철우* · 배상욱 · 이병석 · 조동제 · 송찬호

=ABSTRACT=

Carotid Intima Media Thickness (IMT) in Relation to Subclinical Atherosclerosis in Turner Syndrome

Kyung-Ah Jeong, M.D., Ki-Hyun Park, M.D., Jeong-Yeon Kim, M.D.,
Kye-Young Song, M.D., Chul-Woo Ahn, M.D.*, Sang-Wook Bai, M.D.,
Byung-Seok Lee, M.D., Dong-Jae Cho, M.D., Chan-Ho Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective : This study was undertaken to determine whether women with Turner syndrome have greater subclinical atherosclerosis and evaluate the relationship to risk factors for atherosclerosis.

Methods : 18 Women with Turner syndrome and 18 women as control group were measured the intima media thickness (IMT) of common carotid artery by B-mode ultrasound. We compared the IMT between cases and controls, and analyzed risk factors which affect the IMT.

Results : There are no differences between the groups in age and body mass index (BMI). The height was shorter (147.8 ± 7.9 vs 160.3 ± 5.9 , $p < 0.001$) and the waist-hip ratio (WHR) was significantly increased in Turner syndrome (0.86 ± 0.04 vs 0.78 ± 0.04 , $p < 0.001$). Fasting blood sugar (FBS) (90.1 ± 9.9 vs 79.4 ± 4.4 mg/dl, $p < 0.001$), fasting insulin (9.5 ± 3.0 vs 4.7 ± 1.0 μ U/ml, $p = 0.009$), total cholesterol (187.1 ± 21.3 vs 154.8 ± 21.8 mg/dl, $p = 0.014$), and LDL (111.3 ± 10.0 vs 82.8 ± 16.4 mg/dl, $p = 0.009$) were significantly higher in Turner syndrome. Compare to control, the IMT was significantly increased in Turner syndrome (0.61 ± 0.09 vs 0.49 ± 0.02 mm, $p = 0.002$). In the analysis of correlation between the IMT and clinical & biochemical characteristics, Turner syndrome status, WHR, FBS and fasting insulin were significantly affecting factors (Coefficients of correlation: 0.720, $p < 0.001$; 0.671, $p < 0.001$; 0.445, $p = 0.020$; 0.904, $p < 0.001$).

Conclusion : These results suggested that women with Turner syndrome might have an increased risk of subclinical atherosclerosis and insulin resistance was most important risk factor.

Key Words : Turner syndrome, Intima media thickness (IMT), Atherosclerosis, Insulin resistance

1938년 Henry Turner는 키가 작고 난소발생이 비정상 소견을 보이는 터너 증후군을 명명했다.¹ 이들은 X 염색체의 완전 또는 부분적 결손의 결과이다. 터너 증후군은 대략 2500명의 생존여아 출생당 1명 발생하여 전세계적으로 150만명에 달하는데² 성인이 된 터너 증후군 환자의 의학적 상태에 관한 연구는 아직 부족하다.

터너 증후군 환자는 사망률이 일반인에 비해 3배나 증가되어 있는데 그 주된 원인이 심혈관계 합병증이다.^{3,4}

최근에는 터너 증후군 환자에서 관상동맥질환의 발생률이 2배에 이르고⁵ 고혈압,^{6,7} 인슐린 저항성 증가,⁸ 고지질혈증,^{9,10} 에스트로겐 결핍²이 허혈성 심질환의 위험인자로 작용함이 보고되었다. 따라서 심혈관계 질환의 임상적 증상이 없는 터너 증후군 환자들에게서 동맥경화와 같은 심혈관계 질환이 발생하는지를 예측할 수 있는 방법이 필요하다.

기존의 심혈관계 질환 진단법으로 널리 쓰이고 있는

접수일 : 2002. 4. 4.
주관책임자 : 박기현

동맥조영술 (angiography)은 중증의 심혈관 질환 환자들에겐 사용되어질 수 있으며 침습적이므로 반복 검사가 힘들 뿐만 아니라 초기 심혈관계 질환 환자들에게는 이환부위의 진단이 매우 어렵다. Glagov 등¹¹은 동맥경화 초기에는 동맥내경이 줄어들지 않으며, 동맥내강 협착은 이환부위의 40%가 막힐 때까지는 발생하지 않기 때문에 초기에는 동맥조영술만으로 동맥경화를 진단할 수 없다고 하였다.

그러나 고해상도 B-mode 초음파 (high resolution B-mode ultrasonography)를 이용하면 증상이 없는 초기 동맥경화 환자 뿐 아니라 동맥경화로 발전할 가능성이 있는 환자를 선별할 수 있다는 보고¹² 이후로 초음파를 이용하여 경동맥의 혈관내막-혈관내측벽 두께 (intima-media thickness: IMT)를 측정하는 방법이 초기 또는 임상증상이 없는 동맥경화 환자들의 진단법으로 대두되었다. 또한 John 등은¹³ 관상동맥질환과 경동맥 질환은 서로 매우 밀접한 관계가 있으므로 모든 심혈관계 질환은 경동맥의 초음파 측정으로 예측과 진단이 가능하다고 하였다. 그러므로 고해상도 B-mode 초음파는 동맥내강 직경, IMT, 플라크 유무를 판별할 수 있고, 안전하며, 반복검사가 가능하고, 비침습적이며, 경제적인 방법으로써, 초기 심혈관 질환을 발견할 수 있는 매우 유용한 검사법이라고 할 수 있다. 특히 Salonen은¹⁴ Finland에서 2181명의 남성을 대상으로 총 경동맥의 IMT를 측정하여 IMT 증가시 심근경색은 정상인보다 2.1배, 소형 플라크 존재시 3.4배, 대형 플라크는 6.3배 증가한다고 보고하여 초음파를 통한 경동맥의 IMT 측정이 증상이 없는 초기의 환자들을 선별할 수 있는 유용한 방법이라고 하였다. 따라서 터너 증후군 환자에서도 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥의 IMT를 측정함으로써 이들의 심혈관 질환 발생 여부를 관찰할 수 있을 것이다.

그러므로 터너 증후군 환자들에서 고해상도 B-mode 초음파를 통한 경동맥의 IMT를 측정하여 터너 증후군 환자들에게서 발생할 수 있는 심혈관 질환을 미리 예측하고 터너 증후군과 초기 심혈관 질환 발생 가능 여부를 알아보며, 또한 심혈관 질환의 위험이 높은 환자들의 위험 요소를 분석함으로써 터너 증후군에서 증상이 없는 초기 심혈관 질환과의 연관성을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 9월부터 2001년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 산부인과 외래에 내원한 초진 환자들 중 터너 증후군으로 진단받은 18명과 연령이 비슷한 정상

대조군 18명을 대상으로 하였다. 염색체 검사 결과 터너 증후군을 진단받은 환자들이었으며 이들 중 11명 (61.1%)은 45X, 7명 (38.9%)는 mosaicism이었다. 최근 1개월 이내에 호르몬 치료를 받았던 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 정상 대조군은 모두 정상 월경주기를 나타냈으며, 과거력 및 가족력에서 특이 소견을 보이지 않았고 생화학적 검사 결과 이상 소견도 없었다.

환자군과 대조군의 체질량지수, 신장, 허리-둔부둘레비 (waist-hip ratio)와 수축기 및 이완기 혈압을 각각 측정하였다. 생화학적 검사로 공복시 혈액을 채취하여 혈당, 인슐린, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 저밀도지단백, lipoprotein (a), fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)을 측정하였다.

2. 총 경동맥의 IMT 측정

환자군과 대조군 모두 초음파를 이용하여 총 경동맥의 IMT를 측정하였다. 고해상도 B-mode 초음파로는 ATLUM4 Duplex Ultrasound System을 사용하였으며, 10-MHz의 변환기 (transducer)를 통하여 IMT를 측정하였다. 환자 및 대조군을 앙와위 (supine position)로 하고 좌우 경동맥을 각각 측정하였는데, 총 경동맥의 근벽 (near wall)과 원벽 (far wall) 및 두 평행선이 갈라지는 곳 (bifurcation site)을 확인한 후에 원벽의 IMT를 측정하였다. 즉 총 경동맥 원벽의 첫번째 고음영선 (echogenic line)인 내막-내강 사이 (intimal-luminal interface)에서 두 번째 고음영선인 외막 (tunica adventitia)까지를 측정하여 IMT를 구하였으며 가장 IMT가 두꺼운 지점에서 근위부 1 cm, 원위부 1 cm 총 세곳의 IMT (좌우 총 6 곳)를 측정하여 평균을 산출하였다. IMT 측정시에 환자 및 대조군은 앙와위로 하여 측면 (lateral view)으로 투사 (projection)하였고, 또한 플라크 여부를 관찰하기 위하여 좌위 (sitting position)로 하고 후경사면 (posterior oblique view)를 통하여 확인하였다.

3. 통계학적 방법

환자군과 대조군의 임상적 특성과 생화학적 특성 및 IMT를 비교하기 위하여 t-test를 시행하였으며, IMT에 영향을 미치는 위험요인을 알아보기 위하여 Pearson correlation 분석을 시행하였다 (SPSS 9.0).

결 과

1. 환자군과 대조군의 임상적 특성

터너 증후군 환자와 정상 대조군의 평균 연령, 체질량지수, 신장, 허리-둔부둘레비, 수축기 혈압 (systolic blood pressure), 이완기 혈압 (diastolic blood pressure)은 Table 1

과 같다. 평균 연령과 체질량지수는 두 군간의 통계학적 차이가 없었으나 터너 증후군 환자의 신장은 정상 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 작았고 허리-둔부둘레비가 증가되어 있었다. 수축기 및 이완기 혈압은 환자군에서 약간 상승된 경향을 보였으나 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 그 측정치가 정상 범주였다.

Table 1. Clinical characteristics of subjects (Mean±S.D.)

	Turner syndrome (n=18)	Controls (n=18)	P value
Age (yrs)	22.7±4.5	23.9±4.2	NS
BMI (kg/m ²)	20.4±3.6	20.5±2.4	NS
Height (cm)	147.8±7.9	160.3±5.9	<0.001
WHR	0.86±0.04	0.78±0.04	<0.001
SBP (mmHg)	113.2±19.6	107.6±10.4	NS
DBP (mmHg)	70.9±13.8	68.3±7.9	NS

BMI: body mass index; WHR: waist-hip ratio;

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure

2. 환자군과 대조군의 생화학적 특성

터너 증후군 환자군과 정상 대조군의 생화학적 특성은 Table 2와 같다. 이중 공복시의 혈당과 인슐린치, 총 콜레스테롤치, 저밀도지단백치가 터너 증후군 환자에서 통계학적으로 유의하게 높았다. 그러나 중성지방, 고밀도지단백, lipoprotein (a), fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)은 두군간의 통계학적인 차이를 보이지 않았고 평균 수치는 모두 정상 범위 내에 있었다.

Table 2. Biochemical characteristics of subjects (Mean±S.D.)

	Turner syndrome(n=18)	Controls(n=18)	P value
FBS (mg/dl)	90.1±9.9	79.4±4.4	<0.001
F.Insulin (μU/ml)	9.5±3.0	4.7±1.0	0.009
T.Cholesterol (mg/dl)	187.1±21.3	154.8±21.8	0.014
Triglyceride (mg/dl)	123.8±50.0	76.8±20.2	NS
HDL (mg/dl)	55.6±12.1	56.5±3.9	NS
LDL (mg/dl)	111.3±10.0	82.8±16.4	0.009
Lipoprotein (a)	20.0±16.6	20.3±15.3	NS
Fibrinogen (g/L)	309.4±60.4	303.1±49.7	NS
PAI-1 (ng/dl)	11.8±8.2	15.5±9.1	NS

FBS: fasting blood sugar;

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

3. 환자군과 대조군의 IMT 측정 결과

두 군의 총 경동맥 IMT를 측정한 결과 터너 증후군 환자에서는 평균 0.61±0.09 mm로 정상 대조군의 평균 0.49±0.02 mm에 비해 통계학적으로 유의하게 (P=0.002) IMT가 증가되어 있었다 (Fig. 1).

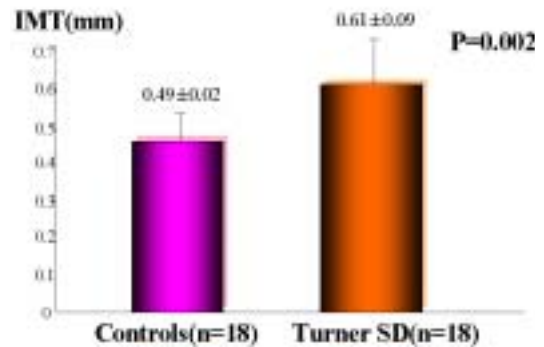


Fig. 1. Results of IMT between Controls and Turner syndrome

4. IMT에 영향을 미치는 요인 분석

Pearson 상관계수를 이용한 분석 결과 통계학적으로 유의하게 IMT에 영향을 미치는 요인들로는 터너 증후군, 허리-둔부둘레비, 공복시 혈당 및 인슐린이었으며, 이중 특히 공복시 인슐린치 (P. correlation coefficient: 0.904)가 IMT에 가장 영향을 미치는 중요한 위험인자로 판명되었다 (Table 3).

Table 3. Factors affecting IMT

Factors	*P.correlation	Significance
Turner syndrome status	0.720	<0.001
WHR	0.671	<0.001
SBP	0.019	NS
DBP	0.066	NS
T.Cholesterol	0.405	NS
Triglyceride	0.218	NS
HDL	-0.291	NS
LDL	0.367	NS
FBS	0.445	0.020
F.Insulin	0.904	<0.001
Lipoprotein (a)	0.216	NS
Fibrinogen	0.271	NS
PAI-1	0.201	NS

WHR: waist-hip ratio; SBP: systolic blood pressure;

DBP: diastolic blood pressure FBS: fasting blood sugar;

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

* P.correlation: Pearson correlation

고 찰

터너 증후군은 여성에서 볼 수 있는 가장 흔한 염색체 이상으로 그 임상적 특징으로는 저신장과 난소이상발생 이외에도 소하악증, 외반주, 낮은 뒷모발선, 고구개궁, 다발성 모반, 림프부종, 조갑 이형성증 등을 들 수 있다.¹

45, X monosomy가 가장 일반적인 염색체이상이고 X염색체의 단완 결손과 장완 중복이 일어난 등완염색체(isochromosome) Xq가 흔한 구조적 이상이다.

Nacraa 등³과 Price 등⁴은 터너 증후군 여성에서 사망률이 일반인의 3배이며 기대수명은 13년까지 감소한다고 보고한 바 있으며 여러 질환에 노출될 수 있으나 특히 심혈관계 질환, 골다공증, 내분비 및 신장 질환의 위험성이 높으므로 조기에 발견, 치료하여 이환율을 감소시키고 수명을 연장하기 위하여 장기간의 추적관찰이 필수적이다.

과거부터 터너 증후군 환자에서 선천성 심장기형이 흔하다고 알려져 왔으나 최근에는 특히 대동맥 파열과 허혈성 심질환의 위험성이 증가함이 보고되고 있다. Gravholt 등이 터너 증후군 환자 600명을 대상으로 시행한 대규모 연구 결과 일반인에 비해 관상동맥질환의 발생률이 2배에 달했다고 보고하였다.⁵

터너 증후군 환자에서 허혈성 심질환과 동맥경화의 위험인자로써 고혈압, 인슐린 저항성 증가, 고지질혈증과 에스트로겐 결핍을 들 수 있다.¹⁵

Sybert⁶는 고혈압이 터너 증후군 여성에서 40%까지 발생한다고 하였는데 터너 증후군 환자의 심혈관계 질환으로 인한 사망률 증가에 고혈압이 어떤 영향을 미치는지는 아직 분명하지 않고 심질환이나 신장질환이 없는 터너 증후군 여성에서도 고혈압이 생기는 원인 규명에 관한 연구가 더 필요할 것이다.

Nielsen 등¹⁶은 터너 증후군 여성에서 2형 당뇨병이 일반인의 2배에 이른다고 하였고 Gravholt 등¹⁷은 1형 당뇨병의 발생이 현저히 증가함을 보고했다. 터너 증후군 환자의 50% 정도가 고인슐린혈증과 인슐린 감수성 감소 소견을 보이는데²⁸ 고인슐린혈증은 호르몬 치료를 시작하기 이전인 유년기부터 나타나고 체질량지수에 무관하지만 인슐린 저항성은 과체중일 때 현저하여 터너 증후군 여성에서 흔히 볼 수 있는 비만과 연관되며^{2,7,9} 고인슐린혈증은 호르몬 치료에 의하여 보다 악화된다.¹⁷

Ross 등⁹은 체질량지수와 관계없이 11세인 터너 증후군 환자에서도 고콜레스테롤혈증이 발생하였음을 보고 하였고 Garden 등¹⁰이 시행한 최근의 연구에서는 고콜레스테롤혈증이 터너 증후군 환자의 50%에서 나타나는 결과를 보여주었다. 이들의 연구에서는 총콜레스테롤치, 고밀도지단백치, 저밀도지단백치 모두 증가소견을 보였다. 터너 증후군 환자에서는 고중성지방혈증의 발생빈도가 증가하며 이는 비만과 고인슐린혈증의 직접적인 결과로 생각되어진다.^{7,16}

터너 증후군 환자의 90% 이상에서 나타나는 에스트로겐 결핍²을 위험인자로 들 수 있는데 이는 폐경 전 여성에서 심혈관계 질환에 대한 예방 효과를 보이는 에스트로겐 결핍의 결과로 설명하는 것이다.¹⁸

본 연구의 대상이 된 환자군은 터너 증후군의 특징에 따라 키가 작고 허리-둔부둘레비는 증가되어 있었으나 체질량지수는 정상 대조군과 차이가 없는 정상 범위로서 비만 자체로써 발생할 수 있는 심혈관 질환에 대한 위험성을 배제하였고 과거력, 가족력 및 흡연력 등에서 특이 소견이 없었던 환자들이었다. 환자군과 대조군은 각각 평균연령이 22.7 ± 4.5 , 23.9 ± 4.2 세로 젊은 여성에서의 비교였다. 환자군의 수축기 및 이완기 혈압은 그 측정치가 정상 범주였고 정상 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 환자군에서 약간 상승된 경향을 보였는데 이는 향후 이들의 혈압 상승 여부를 추적 관찰해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 살펴본 두 군간의 생화학적 특성은 그 평균 수치는 모두 정상 범위 내에 있었으나 공복시의 혈당과 인슐린치, 총 콜레스테롤치, 저밀도지단백치는 터너 증후군 환자에서 통계학적으로 유의하게 높았고 중성지방, 고밀도지단백, lipoprotein (a), fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)은 두군간의 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 터너 증후군 여성은 난소 부전으로 에스트로겐 생성이 결핍되어 있는데 일반적으로 여성에서는 에스트로겐의 작용으로 총 콜레스테롤과 저밀도지단백을 감소시키게 되므로 터너 증후군 환자의 총 콜레스테롤치와 저밀도지단백치가 유의하게 높았던 것으로 생각된다. 본 연구 결과에서 고밀도지단백치는 차이가 없었는데 이는 정상 여성에서 에스트로겐의 영향을 받아 사춘기를 거치며 총 콜레스테롤치와 저밀도지단백치가 감소하나¹⁹ 고밀도지단백치는 변화가 없다는 Kwiterovich 등²⁰의 연구와 비슷한 결과이다. 반면, 무월경 소견을 보였던 청소년기의 운동선수를 대상으로 한 Friday 등²¹의 연구에서는 정상 월경 소견을 보이는 운동선수에 비해 총 콜레스테롤치, 저밀도지단백치와 고밀도지단백치 모두 증가된 결과를 보여 주었다. 저밀도지단백치는 특히 에스트로겐 결핍시에 증가하므로 월경 주기 중에는 황체기보다 난포기에 증가하고 폐경 전에 비해 폐경 후에 높아진다.^{22,23} 고중성지방혈증은 비만의 직접적인 결과로 생각되어지므로⁷ 본 연구의 대상이 되었던 터너 증후군 환자들의 체질량지수가 정상 대조군과 차이가 없는 정상 범위로서 비만 자체로써 발생할 수 있는 위험성을 배제한 바 두 군간의 통계학적 차이를 보이지 않았을 것으로 사료된다.

공복시의 혈당과 인슐린치는 터너 증후군 환자에서 통계학적으로 유의하게 높았는데 이같은 터너 증후군 환자의 지질 이상 소견과 인슐린 저항성과의 연관성에 관한 연구가 있어 왔다.⁸ 물론 아직 X염색체의 결손이 고콜레스테롤혈증, 고인슐린혈증과 어떠한 관련성이 있는지, 인슐린 저항성이 지질대사에 어떻게 영향을 미치는지, 고지질혈증이 인슐린 저항성을 증가시키는지는 명

확하게 밝혀진 바 없다. 따라서 이러한 대사 변화가 터너 증후군 여성에서의 심혈관계 질환 발생에 어떤 작용을 하는지 알고자 하였다.

본 연구에서 총 경동맥의 IMT를 측정한 결과 터너 증후군 환자에서는 평균 0.61 ± 0.09 mm로 정상 대조군의 평균 0.49 ± 0.02 mm에 비해 통계학적으로 유의하게 ($P=0.002$) IMT가 증가되어 있어서 터너 증후군에서의 잠재성 동맥 경화 및 이로 인한 심혈관계 질환의 위험성을 시사하였다. 이는 뇌하수체기능저하증 여성 33명을 대상으로 심혈관계 질환의 위험성을 보고자했던 Bülow 등의 연구에서 총 경동맥의 IMT와 플라크 수가 정상 대조군과 차이가 없었던 것²⁴과는 차이가 있다. 본 연구는 환자군과 대조군을 비만하지 않고 나이가 젊은 층을 대상으로 하여, 비교적 심혈관 질환의 가능성이 적은 경우를 선정하였는데 총 경동맥의 IMT의 유의한 증가를 보여 심혈관 질환의 가능성이 높게 나왔으므로 보다 의의있는 결과라고 할 것이며, 따라서 그 위험 인자들의 분석 또한 매우 중요한 결과일 것이다.

1991년 Salonen 등이 40대 남성을 대상으로 고해상도 초음파를 이용한 총 경동맥의 IMT를 측정하여 IMT의 증가와 심혈관 질환의 위험도가 상관관계가 있음을 밝힌 이후로,¹⁴ 고해상도 초음파를 이용한 IMT의 측정은 당뇨병이나 심혈관 질환 환자들에게서 유용한 진단방법으로 대두되었다. 이 방법은 환자에게 비침습적이면서, 반복적으로 사용할 수 있고, 경제적이고 안전하며 혈관벽의 변화를 양적으로 측정할 수 있기 때문에 기존의 동맥조영술에 비하여 환자들이나 의사들에게 선호되는 방법이라고 하겠다. 특히 심혈관 질환은 동맥의 40% 이상이 협착되었을 때 내경이 좁아지기 시작하므로¹¹ 증상이 없는 초기 환자들에게는 기존의 동맥조영술의 사용이 제한되어지고, 또한 이 방법은 환자에게 침습적이며 안전성의 문제가 있으므로 초음파를 이용한 IMT 측정의 장점이 더욱 부각되고 있다. 특히 심혈관 질환은 관상동맥과 경동맥 모두에서 변화를 보이며 관상동맥보다는 경동맥의 초음파 측정이 접근하기 쉽기 때문에 경동맥의 IMT 측정은 모든 심혈관 질환 환자의 진단시 유용하다고 할 수 있다.¹³

그러나 경동맥의 IMT측정에는 아직까지 표준화된 방법이 없고 각 기관마다 다른 기준을 적용하고 있는 실정이다. Salonen 등은 좌우 총 경동맥에서 각각 세 부위의 IMT를 측정하여 총 여섯 부위의 평균을 구하였으며, 1996년 Guzick 등은 총 경동맥 원위부 1 cm 지점의 근벽과 원벽, 그리고 갈라지는 부위의 원벽, 내경동맥 원벽의 총 8부위의 IMT를 측정하여 평균을 구하였고 플라크의 확인을 위하여 총 경동맥 근위부와 원위부, 경동맥구(carotid bulb), 내경동맥과 외경동맥을 측정하였다.²⁵ 본 연구에서는 Salonen의 방법과 같이 총 경동맥의 원벽에

서 IMT를 측정하였다. 즉 총 경동맥의 원벽 중 가장 두꺼운 부위의 IMT를 측정한 후 그 지점에서 근위부 1 cm과 원위부 1 cm 지점의 IMT를 측정하여 총 여섯 부위의 평균을 구하여 IMT를 나타내었다. 고해상도 초음파를 이용한 IMT 측정시 관찰자들간의 차이를 없애기 위하여 한 명의 초음파 담당자를 통하여 모든 대상을 측정하였으며 플라크 유무를 보기 위하여 후경사 투사 (posterior oblique projection)를 통한 관찰 결과 환자군과 대조군 모두에서 플라크는 관찰되지 않았다. 이는 아마도 연구대상군이 젊은 여성이었으며 심혈관 질환의 임상 증상이 없는 환자들이었으므로 동맥내경의 변화가 없었기 때문일 것이다.

IMT의 정상 범위에 관해서도 아직까지 뚜렷한 자료가 없는 실정이다. Salonen 등은 1 mm 이상을 두께증가(thickening)라고 규정하여 이보다 증가되어 있는 경우를 비정상이라고 하였으나, 그의 연구는 40대의 남성들을 대상으로 한 것으로서 본 연구 대상과 같은 젊은 여성들에게 적용하는 것은 적절치 않다. IMT의 정상 범위에 관한 또 다른 연구는 아직 없지만 중요한 것은 증가된 IMT가 심혈관 질환과 상관관계를 나타낸다는 것이다. 따라서 본 연구 결과에서 보여주는 터너 증후군 환자들의 증가된 IMT는 정상 대조군에 비하여 현재는 임상 증상이 없더라도 이후 심혈관 질환으로의 이행 가능성이 있다고 추정할 수 있을 것이다.

본 연구 결과에서는 IMT에 영향을 미치는 요인으로 터너 증후군, 허리-둔부둘레비, 공복시 혈당 및 인슐린이 통계학적으로 유의한 상관 관계를 나타냈으며, 이중 특히 공복시 인슐린치가 IMT에 가장 영향을 미치는 중요한 위험인자로 판명되었다. 인슐린 저항증가가 심혈관 질환의 발생을 증가시킨다는 여러 연구가 많은데 인슐린 저항증가는 간접적으로 간에서의 최저밀도지단백 분비를 증가시키고, 또한 고밀도지단백에서 최저밀도지단백으로의 전환을 촉발시켜 심혈관 질환의 위험을 높이며, 직접적으로는 혈관자체에 해로운 작용을 한다.^{26,27} 그리고 인슐린 저항증가로 인한 고인슐린혈증은 교감신경계의 작용을 활성화하여 심박출량증가와 혈관수축을 야기하여 신장의 염분흡수를 증가시키고, 부신의 catecholamine과 glucocorticoid의 분비를 증가시키고 testosterone치를 증가시켜 결국 혈압상승을 초래하게 된다.^{28,29} 또한 인슐린 저항증가는 인슐린 의존의 항지질분해 (antilipolysis)를 감소시키고 cholesterol ester transfer protein의 작용감소와 함께 지단백 분해효소 (lipoprotein lipase)와 간의 분해효소 (hepatic lipase)의 작용을 변화시켜 결국 고지질혈증 (hyperlipidemia)를 야기하게 된다.³⁰ 그러므로 터너 증후군에서 보이는 인슐린 저항증가는 터너 증후군의 여러 임상적, 생화학적 특징들을 초래하는 중요한 요인으로 작용할 것이다.

인슐린 저항증가를 측정하는 방법에는 Euglycemic Insulin Clamp Technique과 공복시 혈중의 인슐린치의 측정을 통한 고인슐린혈증의 확인, 그리고 혈당/인슐린 비의 측정 등과 같은 방법이 있으나, 본 연구에서는 비교적 간단하면서 비침습적인 공복시 혈중 인슐린 측정을 통한 고인슐린혈증의 확인을 통하여 인슐린 저항을 알아보고자 하였다.

Pearson 상관계수를 이용한 분석 결과 IMT에 가장 영향을 미치는 위험인자가 공복시 인슐린치 (P. correlation coefficient: 0.904)로 나타났고 그 외 터너 증후군, 허리-둔부둘레비, 공복시 혈당이 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다. 따라서 터너 증후군으로 진단된 환자에서 고인슐린혈증이 동반된다면 이후 심혈관 질환의 발생 위험이 매우 높다고 할 수 있을 것이다.

결론적으로 터너 증후군 환자에서는 에스트로겐 결핍으로 인한 잠재성 동맥경화의 위험성이 있으며 따라서 장차 심혈관 질환이 발생할 수 있는데 인슐린 저항증가가 동반된다면 그 발생 위험이 보다 더 증가하므로 현재 임상증상이 없는 젊은 여성에서도 반드시 추적 관찰할 필요가 있을 것이다.

저자들은 이러한 터너 증후군 환자에서 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 총 경동맥 IMT 측정과 혈중 인슐린치 검사에 관한 연구를 계속 진행중에 있으며 앞으로 이러한 터너 증후군 환자의 에스트로겐 치료 이후의 변화 및 유전학적, 분자 생물학적 접근이 필요할 뿐 아니라 검진 및 조기 발견이 가능한 보다 정확하고 안전한 진단 방법의 구축이 요구된다.

- 참고문헌 -

- Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-74.
- Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1991; 20: 121-52.
- Naeraa RW, Gravholt CH, Hansen J, Nielsen J, Juul S. Mortality in Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a lifespan perspective: research and clinical aspects*[Abstract]. Amsterdam: Elsevier; 1995. p.323.
- Price WH, Clayton JF, Collier S, De Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40: 97-102.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-58.
- Sybert VP. The adult patient with Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a lifespan perspective: research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p.205-18.
- Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1998; 49: 447-50.
- Caprio S, Boulware S, Diamond M. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 832-6.
- Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushne H, Cutler GB. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Paediatr* 1994; 126: 242-5.
- Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1996; 45: 589-94.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
- Barber FE, Baker DW, Nation AW, Strandness DE Jr, Reid JM. Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974; 21: 109-13.
- John RC III. Carotid and coronary atherosclerosis. what are the connections?[Review] *Atherosclerosis* 1991; 90: 175-9.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonic assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
- Mohgah E, Gerard SC, John AH W. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31: 99-105.
- Nielsen J, Johansen K, Yale H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1969; 62: 251-8.
- Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 1062-70.
- Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome(letter). *Lancet* 1996; 348: 1590-1.
- Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. *J Pediatr* 1988; 112: 210-7.
- Kwiterovich PO Jr. Plasma lipid and lipoprotein levels in childhood. *Annals of the NY Academy of Sciences* 1991; 623: 90-119.
- Friday KE, Drinkwater BL, Bruemmer B, Chesnut C, Chait A. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol level in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1605-9.
- Kim HJ, Kalkhoff RK. Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle. *Metabolism* 1979; 28: 663-8.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greeberg L, Ravinikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-204.
- Bjölw B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 574-84.
- Guzick DS, Talbot EO, Sutton TK, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-32.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP, et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
- Schneider DJ, Absher PM, Neimane D, Russell JC, Sobel BE. Fibrinolysis and atherogenesis in the JCR: LA-cp rat in relation to insulin and triglyceride concentrations in blood. *Diabetologia* 1998; 41: 141-7.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
- Holmang A, Svedberg J, Jennische E, et al. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. *Am J Physiol* 1990; 259: E555-60.
- Wild RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 105-10.

=국문초록=

목적 : 본 연구는 터너 증후군 환자를 대상으로 고해상도 초음파를 통한 총 경동맥의 혈관 내막 두께를 측정하여 이들의 잠재성 동맥경화로 인한 심혈관 질환의 발생 위험을 예측하고 그 위험인자에 관하여 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 총 18명의 터너 증후군 환자와 18명의 건강한 젊은 여성 대조군을 대상으로 이들의 임상적 특징과 생화학적 특성 및 총 경동맥의 혈관 내막 두께를 측정하여 비교하였고 이에 영향을 미칠 수 있는 여러 임상적, 생화학적 위험인자들과의 관계를 분석하였다.

결과 : 두 군의 평균 연령과 체질량지수는 차이가 없었는데 터너 증후군 환자는 통계학적으로 유의하게 키가 작고 (147.8 ± 7.9 vs 160.3 ± 5.9 , $p < 0.001$) 허리-둔부둘레비가 증가되어 있었다 (0.86 ± 0.04 vs 0.78 ± 0.04 , $p < 0.001$). 공복시 혈당 (90.1 ± 9.9 vs 79.4 ± 4.4 mg/dl, $p < 0.001$)과 인슐린 (9.5 ± 3.0 vs 4.7 ± 1.0 μ IU/ml, $p = 0.009$), 총 콜레스테롤 (187.1 ± 21.3 vs 154.8 ± 21.8 mg/dl, $p = 0.014$), 저밀도지단백치 (111.3 ± 10.0 vs 82.8 ± 16.4 mg/dl, $p = 0.009$)는 터너 증후군 환자에서 유의하게 높았고 총 경동맥의 혈관 내막 두께는 통계학적으로 유의있게 증가되어 있었다 (0.61 ± 0.09 vs 0.49 ± 0.02 mm, $p = 0.002$). 총 경동맥의 혈관 내막 두께에 영향을 미치는 요인은 터너 증후군, 허리-둔부둘레비, 공복시 혈당 및 인슐린치였다 (Coefficients of correlation: 0.720, $p < 0.001$; 0.671, $P < 0.001$; 0.445, $p = 0.020$; 0.904, $p < 0.001$).

결론 : 터너 증후군 환자들은 임상증상이 없는 젊은 여성에서도 잠재성 동맥경화로 인한 심혈관 질환의 발생 위험성이 정상 대조군보다 높으며 이에 영향을 미치는 가장 중요한 위험인자는 인슐린 저항 증가이다.

중심 단어 : 터너 증후군, 혈관 내막 두께, 동맥경화, 인슐린 저항